THE RECOVERY KERNEL

ΔFosB

成癮的分子。

[制、[[學、測[[以及清[[[— [二[[

⚠ 減輕危害及教育資源 — 唔係醫療或基因檢測建議。

緊急情況：請致電 **999** 或發短信至 **findahelpline.com**。

開始前請注意：

這是本指南的第二版，內容已擴展，包括更精確的分子機制、ΔFosB 穩定性的實際實驗基因學（與大多數人實際可以進行的商業基因檢測不同），以及一個關於 DNA 和表觀遺傳檢測目前可以和不能告訴您的部分，以及在康復社群中經常出現的兩個問題：為什麼多種藥物同時使用似乎使恢復到正常狀態變得更加困難，以及為什麼在刻意停止一段時間後，復發往往會立即以全力的強度再次出現。

與第一版相同的規則仍然適用：ΔFosB 從未在活生生的人類大腦中直接測量。關於其累積和衰退的一切，都來自於齧齒動物研究、病毒載體基因操作實驗，以及少量的人類屍檢組織研究。這裡的人類時間線是推估的，並且會明確標註。本版比上一版更有信心，是因為其背後的科學研究更加具體，而不是因為不確定性消失了。

證據關鍵。

與《Recovery Kernel》資料集中使用的證據等級相同，亦適用於此處。

- 已建立 — 強烈、重複、共識證據（通常是動物模型對 ΔFosB 的共識；如註明，則為人類共識）。
- 可能：有持續的機制或觀察數據，指向相同的方向。
- 新興 - 可能性較高，處於早期階段，尚未達成共識。
- 作者/系統經驗 — 這是一個用於此框架綜合分析中的模式；請將其視為假設，而非事實。
- 有爭議/不同意見 — 文獻中存在積極的爭議。
- 未有定論 — 雖然有些人會詢問，但目前還沒有確鑿的證據支持。

1. ΔFosB 究竟是什麼？其機制詳解：

【已建立】（動物模型；這個特定途徑在與艾瑞克·內斯特勒團隊相關的成癮神經科學文獻中已被充分研究）。

ΔFosB 是一個 FOSB 基因的截短版本，它作為一個轉錄因子，作用是啟動或關閉其他基因，主要集中在伏隔核、背側 striatum 和海馬齒狀回。它之所以在每次暴露後沒有重置，而是持續累積，是因為以下兩個連續的生化反應：

- 剪接會移除出口門。在重複刺激下，一個信號通路（通過多巴胺 D1 受體激活、Activin/ALK4 通路，以及 SMAD3-PCBP1 蛋白複合體）導致 FOSB 前 mRNA 被以不同於正常方式的剪接。 resulting ΔFosB 蛋白缺少了 C 端區域，而這個區域是完整 FosB 用於標記自身，以便被泛素蛋白酶體系統快速降解。缺少了那個區域，ΔFosB 的壽命已經比其母體蛋白長，但在此階段，它仍然對降解有一定程度的敏感性。
- 磷酸化會鎖上大門。酪蛋白激酶 2 (Casein Kinase 2, CK2) 是一種在神經元中持續活躍的酶，它會將一個磷酸基團添加到 ΔFosB 蛋白質前部的一個特定殘基——絲氨酸 27。這足以改變蛋白質的形狀，使其免受其他可能導致其降解的途徑的影響。這種磷酸化形式是穩定、35–37 kDa 的異構體，它實際上會在重複使用藥物的情況下積累，並且在單次使用藥物後很久仍然存在。

下表所示的同種異構體表格，清楚地說明了這之間的實際差異。

異構體	約略質量。	乜嘢原因造成咗呢種情況?	降解途徑。	毅力。
全長 FosB	約 50 kDa	保留兩個 C 末端降解標記區域。	直接的泛素-蛋白酶體靶向作用於 C 端降解標記。	短暫 — 小時
未磷酸化的 ΔFosB	約 33 kDa	替代剪接在外顯子-4/內含子-4 邊界處，會移除 C 端降解標記，但 Ser27 仍然暴露。	蛋白酶體降解，途徑暴露的 N 端區域。	適中 — 數小時至大約一天。
磷酸化 ("穩定") 的 ΔFosB	約 35–37 kDa	酪蛋白激酶 2 (CK2) 會磷酸化 Ser27，從而改變蛋白質的形狀，足以阻斷其餘的降解途徑。	對蛋白酶體降解具有抵抗性，同時處於磷酸化狀態。	持續性 — 在經過數週的重複暴露後累積，在齧齒動物研究中，即使暴露停止後，仍可檢測到數週到大約兩個月。

總結: ΔFosB 並不是因為產生更多才累積，而是因為一旦磷酸化，它就不再以正常速率被清除。從分子層面來說，康復主要是一個等待蛋白質被分解的過程，而這個蛋白質是特別設計來抵抗快速分解的。

2. ΔFosB 在「康復核心」物質列表中的誘導情況。

"相對誘導" 評估多巴胺能效力、起效速度以及典型的重新用藥頻率——這三個變數在動物研究中，一直與 ΔFosB 的累積量有關。

物質 / 行為	主要機制導致 **ΔFosB** 的增加。	相對誘導。	證據。
酒精	重複的 GABA/谷氨酸 + 多巴胺 浪潮，源於暴飲暴食的模式。	中至高（劑量/使用模式相關）。	已建立（動物）
古柯鹼	直接阻斷多巴胺受體；產生大而快速的多巴胺峰值。	高	已建立（動物）
冰毒	與古柯鹼相同的作用機制，透過吸食方式，約 8 秒內起效。	非常高 — 起效速度越快，誘導速度也越快。	已建立（動物）
冰毒	DAT/NET 逆轉作用 — 促進多巴胺釋放，而不僅僅是阻斷再攝取。	非常高。	已建立（動物）
MDMA	大量血清素 + 中等程度的多巴胺釋放。	中等程度（血清素神經毒性會限制重新用藥的頻率）。	可能。
尼古丁	菸鹼受體去敏化，導致頻繁地需要重複使用藥物（每天 10-20 次）。	高頻率可以彌補單次劑量較低的不足。	已建立（動物）
海洛因 / 處方鴉片類藥物	μ-鴉片受體激活會抑制中腦伏懸核多巴胺神經元。	中至高。	已建立（動物）
芬太尼。	與海洛因相同途徑，但效力更高，起效更快。	高	可能。
苯二氮卓類藥物	GABA-A 效應增強；間接多巴胺抑制減弱。	低至中等	正在興起。
大麻 (THC)	CB1 激活，抑制中腦伏隔核多巴胺神經元。	低至中等	正在興起。
氯胺酮	NMDA 拮抗作用；多巴胺能影響不如興奮劑直接。	低至中等	EMERGING
GHB	GABA-B 激動作用；多巴胺效應間接且雙相。	低至中等	正在興起。
克拉頓	在高劑量下，具有混合的 μ-鴉片類部分激動作用。	低至中度（劑量相關）。	正在興起。
Mephedrone (4-MMC)	結合了 DAT/NET/SERT 轉運體釋放劑，與可卡因相似，但作用時間較短。	高 — 短半衰期會導致頻繁地需要再次服用。	正在興起。
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	結構上與美菲特龍相似；具有強效的 SERT 選擇性釋放作用，但對 DAT 的活性較弱。	中等至高 — 與甲基酮相較，其多巴胺作用較弱，但需要頻繁重新服用。	作者/系統經驗 — 根據卡西酮類藥物推斷，沒有專門研究。
賭博 / 遊戲 / 其他行為循環	與分子作用不同，相同的獎勵機制，是由變間距強化所啟動。	中至高，且頻繁互動。	已建立（動物、自然獎勵範式）
高吸引力的食物 / 糖	高糖/高脂肪食物的間歇性暴飲暴食，與藥物研究顯示的相同，都會在伏擊核 (accumbens) 區域產生 ΔFosB 的變化。	適中	可能。

Methadone 曾未被用作專門的 ΔFosB 研究對象；其相關資訊是根據其類別（cathinone）推斷而來，而非直接證據。

3. 清理時間表 — 數據顯示的實際情況。

從未在活人身上直接測量到 **ΔFosB** 的時間線。以下所有時間都來自動物腦組織或少量死後人類研究。將這些視為對潛在生物學的了解，而不是個人的倒數計時器。

階段	分子層面發生了什麼?	大約時長	證據。
急性高峰期	未磷酸化的 ΔFosB 在單次暴露後才會出現；其存在時間很短，大部分會被清除。	大約一天的時間。	已建立（動物）
穩定化。	重複暴露會產生被 CK2 磷酸化、且不含降解標記的 ΔFosB，這種 ΔFosB 能夠抵抗蛋白酶體降解，並持續存在。	需要經過數天至數週的持續使用才會產生效果。	已建立（動物）
峰值累積	持續重複的接觸會使穩定的儲備更快地增加，而不是減少。	大約 2 至 4 星期或更長時間的持續、重複使用；用量/頻率越高，風險越大。	可能（與動物、劑量相關）。
mRNA 在使用完畢後會停止運作。	新 FOSB 的水平在停止使用大約一天後會下降 — 沒有新的蛋白質被產生。	約 24 至 48 小時。	可能（動物）
蛋白質下降。	即使轉錄已經停止，預先存在的穩定 ΔFosB 在伏隔核和基底核中也會緩慢降解。	在齧齒動物研究中，其存在時間約為幾周至數個月；在人類屍體組織中，可在死後幾天檢測到，反映其結構穩定性。	可能（涉及動物，以及有限的人體驗屍）。
結構 / 染色質持久性	樹突棘密度變化以及染色質重塑（見第 4 節），其影響會持續存在，即使蛋白質本身已經消失。	可以延長數個月，超出在動物模型中可測量的 ΔFosB 的時間。	正在興起。

實際情況是: ΔFosB 蛋白的含量最明顯下降通常發生在停止使用某種物質後的幾周內。但——這是一個很多人在解釋時忽略的部分——蛋白質的清除並不等於電路的重置。這個區別是下一個部分的重點，而且它比這份指南中的其他任何內容都更重要。

4. 蛋白質分解後仍然存在的染色質。

【已建立】（動物模型）

當 ΔFosB 活躍時，它不僅存在於細胞核內，還會招募染色質重塑機制到特定的基因，而這些機制會留下痕跡，這些痕跡會持續存在，即使 ΔFosB 本身已經消失。

- 在基因層面上，它會抑制某些基因，例如 c-fos。ΔFosB 會與位於啟動子上的 AP-1 位點結合，並招募組蛋白去乙酰化酶 1 (HDAC1)。HDAC1 會從附近的組蛋白尾部（H3K9）移除乙酰基，使這段 DNA 變得緊密，形成異染色質。這使得基因更難被激活，這種脫敏現象即使在 ΔFosB 蛋白本身消失後仍然存在。
- 在基因層面上，它會激活以下物質，包括 CDK5、AMPA 受體亞基 GluA2 (GRIA2) 和 ARC。ΔFosB 會招募 BRG1，BRG1 是 SWI/SNF 染色質重塑複合體的關鍵執行亞基。 BRG1 會打開這些位置的染色質，其下游結果包括可測量地增加參與獎勵迴路的樹突棘密度。

這是一個對已經在康復中的人們來說，可能已經有經驗體會的現象的解釋：即使急性渴望已經消失，並且從理論上來說，驅動這種渴望的蛋白質已經降解，但習慣仍然沒有完全「消除」。大腦的電路已經被物理性地重塑——例如，有更多的突觸，不同的受體表達，以及特定基因的不同染色質結構，而這種重塑是「恢復到正常狀態」中較慢、持續較長的部分。這也直接解釋了以下第 8 節和第 10 節的內容。

5. 穩定劑 — 哪些因素保持穩定，哪些因素會突然升高。

第二部分的所有內容都促進 ΔFosB 的累積，這是通過脈衝式信號發生的，即受體活化的急劇上升和下降，並重複發生。在這裡所說的“穩定劑”是指藥物和營養輔因子，它們的設計旨在避免這種峰谷模式，或者在不直接影響誘導途徑的情況下，支持周圍的生物化學環境。兩者都不能逆轉已存在的 ΔFosB 累積——本指南中的任何方法都無法比時間更快地實現這一點。他們可能可以做的是避免進一步累積，或者防止相鄰系統（多巴胺/GABA 合成、依賴甲基化的酶功能）在康復過程中成為額外的壓力來源。

精神科藥物 — 哪些與 **ΔFosB** 途徑相關，哪些不相關?

有些精神科藥物確實與第二部分表格中的物質共享相似的受體機制，誠實的答案是存在一個範圍，而不是簡單的「是」或「否」。

藥物類別	與…相同機制。	**ΔFosB** 的相關性。	證據。
抗精神病藥（特別是第一代 D2 受體阻斷劑，例如：氯胺丙酮）。	唔屬於第二類受管制物質，但長期阻斷 D2 受體會導致其自身的 striatum 適應性變化。	慢性治療會導致小鼠研究中，紋狀體中形成穩定且類似 ΔFosB 的 AP-1 複合體——這在機制上與遲發性運動症的發展有關，這是一種獨立但相關的長期適應。	可能（動物）
興奮劑藥物（例如：甲基苯丙胺、安非他命鹽）。	與非法甲基苯丙胺相同的 DAT/NET 機制（第二節）。	從機制上來看，這是一種可能引起誘導的物質，但治療劑量（通常是穩定的、緩釋型的，每日一次）可以避免出現那些似乎最能促進誘導的尖峰。在實際情況下，風險可能遠低於非法使用方式，但並非完全沒有風險。	EMERGING — 共享機制，程度尚不清楚。
鴉片類止痛藥替代療法（美沙酮、丁丙諾啡）。	與海洛因相同的作用機制，作用於 μ-鴉片受體（第二節）。	這正是「穩定劑」的臨床意義：較長的半衰期和穩定的給藥方式，特別設計是用於避免峰谷循環，而這種循環被認為會促進強烈的誘導。這也是為什麼 OAT（鴉片類藥物治療）是一種被廣泛認可、有實證支持的穩定策略，而不是成癮過程的延續。	可能，有基於機制原理的、臨床上已證明的依據。
苯二氮卓類藥物（處方藥，長期使用）。	同 GABA-A 機制，於第二節被評為低至中等。	長期使用會產生真正的生理依賴性，而且停藥過程可能很困難。但這種情況通常是由於 GABA-A 受體的減少/耐受性，而不是因為 ΔFosB 的大量積累。	正在興起。
SSRIs / SNRIs	非第二類物質 — 具有血清素/去甲腎上腺素再吸收抑制作用。	慢性抗抑鬱藥物治療確實會導致動物研究中出現 ΔFosB，但主要是在海馬體和前額皮層，而不是在伏擊核。這被認為是一個支持治療性神經可塑性的途徑。這可能更接近於運動引起的「保護性」途徑（第 12 節），而不是成癮途徑。確實存在真實的停藥綜合症，但這是通過與伏擊核 ΔFosB 無關的受體適應機制引起的。	新出現（啟動期）；已確立（停藥綜合症存在，機制不同）。

這都不是停止必要精神科藥物的理由，這也不是醫療建議。抗精神病藥、興奮劑、鴉片類藥物替代療法、苯二氮䓬類藥物和抗抑鬱藥都存在真實且有獨立記錄的停藥風險，有些風險可能對健康造成嚴重影響，無論 **ΔFosB** 是否存在。任何精神科藥物處方方案的更改都應由負責開藥的醫生來決定，就像在本文檔的其他部分中，突然停止飲酒或使用苯二氮䓬類藥物被視為一個醫療決定，而不是僅僅依靠意志力。

營養輔酶。

以下三種營養素均未經研究，無法直接針對 ΔFosB。每一種營養素在本文所涵蓋的生物化學環境中，都有其已被記錄的獨特作用，例如多巴胺/GABA 的合成能力，以及 MTHFR/MAOA 的輔酶充足性（第 6 節，第 4 級），但它們本身並未被證明是 ΔFosB 的穩定劑。

營養素	已確立的角色。	合理地與 **ΔFosB** 有關聯。
P5P（吡哆醇-5'-磷酸鹽 — 有效的維生素 B6）	AADC（將 L-多巴轉化為多巴胺，將 5-HTP 轉化為血清素）以及谷氨酸脫羧酶（產生 GABA）的必需輔酶。維生素 B6 的水平實際上是多巴胺和 GABA 合成能力的限制因素。	增加多巴胺合成能力，可能意味著更多原始信號傳遞到 D1/PKA/CREB 級聯反應，從而啟動 FOSB 的轉錄（第 6 節，第 3 級）—— 這是一個基於真實生物化學的推論，而不是一個被測量的效果。[新興，間接]
R5P（核黃素-5'-磷酸 — 活性 B2 / FMN）	作為黃素蛋白酶的輔酶，包括 MTHFR（對於 C677T 基因變異體載體尤其重要，因為他們的酶更容易受溫度影響，並且更依賴 FAD），以及 MAOA。	兩個步驟遠離 ΔFosB — 葉黃素的狀態會影響 MTHFR 和 MAOA 的功能，而這些基因本身與 ΔFosB 的關聯性僅為推測，且位於上游（第 6 節，第 4 級）。[新興，間接]
甘氨酸鈣	提供甘氨酸（一種抑制性神經遞質，也是 NMDA 受體的必要輔助劑）。通過 NMDA 和電壓門控通道的鈣離子流入激活 CaMKII。	CaMKII 是一種與 CK2 不同的激酶，而 CK2 實際上是磷酸化 ΔFosB 的 Ser27 位置（第 1 節），而且它主要表現出持續活性，而不是主要由鈣觸發。沒有任何可靠的機制可以解釋 ΔFosB 的穩定性。 [未確立]

這些方法有助於維持一般的神經化學功能，無論某人在 ΔFosB 時間線的哪個階段——這不是因為它們已被證明可以影響該時間線，而是因為多巴胺、GABA 和甲基化相關的酶系統本身就重要，無論是否有藥物濫用史。

6. 遺傳學與清除 — 四級證據。

ΔFosB 清除的遺傳學可以分為四個層次，由證據最強到證據最弱。一個說法屬於哪個層次很重要，因為證據最強的說法是關於人們自然不會攜帶的突變，而且沒有商業檢測會檢查這些突變。而人們實際上可以進行檢測的基因，與機制相距較遠。

第一級 — 直接、針對 **FOSB** 本身的基因突變。

這是整個領域中最有力的證據，而且它來自於直接將基因物質透過病毒載體導入到小型哺乳動物（如老鼠）的大腦獎賞迴路區域（伏隔核），而不是來自於自然產生的人類變異。

變體	它的作用。	影響清除能力。	證據。
FOSB Ser27Ala (S27A)	一個點突變，將第 27 個位置的絲胺酸換成丙氨酸 — CK2 實際上無法磷酸化丙氨酸。	完全阻止穩定磷酸化；在病毒載體研究中，將此突變體遞送到伏隔核，ΔFosB 的清除速度顯著加快，長期行為敏感性減弱。	已建立（動物，人造）。
FOSB Ser27Glu (S27E) — 磷酸化擬態變異體。	將絲胺酸替換為谷氨酸，這模仿了磷酸基團所帶來的負電荷——蛋白質表現得好像永久性磷酸化。	能夠重現穩定的結構，而且不需要 CK2 就能實現；維持延長的穩定性，並產生持久的行為影響。	已建立（動物，人造）。
FOSB 外顯子 4 / 內含子 4 的剪接位點變異。	干擾 PCBP1/SMAD3 結合位點，以調節替代剪接。	轉移轉錄產生的方向，使其更傾向於產生保留完整 degron 的完整長度 FosB 蛋白，而這種蛋白會迅速被清除。這樣可以減少不穩定 ΔFosB 蛋白的產生。	可能（動物）

第二級 — 參與修飾過程的轉譯基因。

這些基因編碼了作用於 ΔFosB 的酶和剪接複合體蛋白。人類基因組的自然變異可能很重要，但尚未直接針對人類中的 ΔFosB 水平進行測試，而僅從機制上進行推斷。

基因	功能	影響清除能力。	證據。
CSNK2A1 / CSNK2B (CK2 催化和調節亞基)	編碼磷酸化 ΔFosB 在 Ser27 位置的激酶。	降低的 CK2 活性會使 ΔFosB 處於未磷酸化、更容易受損的狀態——這可能導致其更快被清除。	可能（動物、機械）
PCBP1 / SMAD3	形成一個核蛋白複合體，該複合體會引發最初產生 ΔFosB 的替代剪接事件。	功能喪失變異會改變轉錄產物的表現，使其傾向於產生完整的 FosB，從而減少穩定形式的 ΔFosB 的產生量。	可能（動物、機械）
ACVR1B (ALK4 受體)	位於 SMAD3/PCBP1 剪接複合體的上游受體，其活化位處於多巴胺 D1 信號傳遞的下游。	受損的信號傳遞會減少 ΔFosB 的剪接轉變，而 ΔFosB 是同一路徑上的上游調節因子。	新出現的（動物、機械）

第三級 — 上游神經傳導物質系統基因。

這些是真實的人類基因關聯研究結果，但這些研究背後測量的是成癮嚴重程度、復發風險或類腎上腺素水平，而不是 ΔFosB 本身。 ΔFosB 的關聯性是一個合理的推論，是建立在真實數據之上的，而不是直接的發現。請對「聲稱的關聯」一欄保持適當的懷疑態度。

基因 / 變異體	功能	聲稱與 **ΔFosB** 有關。	證據 — 請仔細閱讀。
DRD1（多巴胺 D1 受體）多態性。	D1 信號通路啟動 PKA/CREB 轉錄級聯反應，從而啟動 FOSB 的轉錄。	高表達變異體被認為可以提高基底轉錄活性，從而將更多底物輸入到累積途徑。	EMERGING — 存在合理的上游機制，但未直接以人類的 ΔFosB 水平來衡量。
CHRNB2 rs2072661	一個位於煙鹼受體亞基基因的 3' UTR 變異體，在人類研究中與尼古丁依賴的嚴重程度和復發風險有關。	建議通過調節乙醯膽鹼系統，間接影響中腦多巴胺釋放，從而影響 ΔFosB 的合成。	重要提示：引用的研究主要衡量的是成癮程度和復發風險，而不是 ΔFosB 本身；ΔFosB 的關聯性是一種推論，而不是直接的測量。
DBH rs1541333	多巴胺 β-羥化酶的變異，該酶將多巴胺轉化為去甲腎上腺素。	建議調整多巴胺/去甲腎上腺素在獎勵迴路的平衡，從而改變 ΔFosB 誘導的閾值。	請注意：相關研究主要衡量的是去甲腎上腺素的水平以及成癮的表現，並非直接衡量 ΔFosB。

第四級 — 標準商業基因檢測套餐。

以下是實際消費者 DNA 檢測（類似 23andMe 的原始數據，或是在《Recovery Kernel》其他部分提及的檢測項目）可能報告的基因。這些基因與機制沒有直接關係，它們最多與影響 ΔFosB 的因素相隔一代，有時相隔兩代。

基因	它實際上是做什麼的。	**ΔFosB** 清除的具體連結。
COMT	分解多巴胺/去甲腎上腺素，主要作用於前額皮層。 Val/Val = 清除速度快；Met/Met = 清除速度慢。	沒有直接數據。可能通過多巴胺信號對比間接關聯。【作者/系統經驗】
MTHFR	調節身體範圍內的葉酸代謝和甲基化能力。	沒有證據表明與 ΔFosB 降解有直接關聯。【未確立】
OPRM1 (A118G)	改變 μ-鴉片受體結合親和力。	直接影響與鴉片類藥物相關的誘導強度；不以評估 ΔFosB 的清除速度為準。【新興】
GABRA2	GABA-A 受體亞單位；與酒精依賴風險有關。	酒精多巴胺能失抑制的潛在上游因素。【新興】
FAAH (C385A)	分解花生四氫酸；A 基因變異會提高體內的基線內源性大麻素水平。	對大麻相關的獎勵敏感度可能存在間接影響因素。【新興】
MAOA	分解多巴胺、血清素和去甲腎上腺素。	可能透過單胺類物質清除速度間接影響。【作者/系統經驗】
SLC6A4 (5-HTTLPR)	血清素轉運蛋白基因；在許多研究中，與壓力反應相關。	目前沒有證據表明該基因與 ΔFosB 的變化有關。【未確立】
ALDH2	分解酒精產生的乙醛；非活性變異體會導致臉部潮紅。	影響飲酒習慣，但不是 ΔFosB 本身。【作者/系統經驗，間接】
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	清除血液中主要藥物分子的肝臟酶。	確定藥物從身體中排出的速度，而不是 ΔFosB 從大腦中消失的速度。僅考慮間接的暴露模式影響。【作者/系統經驗，間接】
HNMT	代謝組胺。	沒有可靠的途徑可以影響 ΔFosB 或獎勵迴路。【未經證實】

目前沒有任何單一的商業檢測可以準確預測特定個體所需的 ΔFosB 儲備清除所需的時間。這是一個關於市場上現有產品的陳述，但它並不是潛在可能性的極限。一個綜合方案，結合針對 FOSB 及其二級調節因子（CK2、PCBP1、SMAD3、ACVR1B）的靶向重新排序，全基因組甲基化數據，以及在監測戒斷期間的縱向生物標記追蹤，理論上可以讓研究團隊更接近於個人化的清除時間估算。目前還沒有任何團隊發表或商業驗證過這種綜合方案，因為它需要多種不同的檢測系統。透過合作和長期研究，這不是一個單一的套裝。這是一個資源和驗證方面的不足，而不是自然規律。擁有適當的設備、資金和毅力的人，可以開發出這樣的系統。

7. DNA 同 遺傳體質 檢測 — 你今天實際上可以獲得什麼?

標準基因分型 (SNP 陣列)

消費者原始數據基因分型（例如類似 23andMe 的報告，或本編目中其他部分的檢測項目）會讀取基因組中固定的一組已知單核苷酸位置，包括上述表格中的 Tier 3 和 Tier 4 基因。它不會以足夠的深度對 FOSB 進行測序，因此無法發現罕見或新變異，而且它也無法檢測到人工設計的 Tier 1 突變，因為這些突變在人類自然情況下並不存在。雖然它對所涵蓋的基因有用，但它從未被設計用於回答這個特定的問題。

全基因組鹼基修飾測序 (WGBS)

[EMERGING] 適用於此特定問題。

WGBS 是一種測序方法，它能夠繪製整個基因組的 DNA 甲基化圖譜——這是一種表觀遺傳標記，而不是僅僅讀取固定的基因變異。深度更高的版本（通常以「WGBS 30x」銷售，表示平均測序覆蓋率為 30 倍），可以提供更緻密、更可靠的甲基化圖譜。 Sequencing.com 目前將 WGBS-30x 產品列為消費者獲得這種全基因組甲基化數據的最經濟實惠的方式之一，而不是通過學術核心實驗室。

甲基化模式是「表觀遺傳時鐘」研究的基礎（通過血液 DNA 估算生物年齡），而長期藥物濫用與血液樣本研究中可檢測到的甲基化變化相關。

目前無法告訴您的：沒有經過驗證的、已發表的生物標誌物，可以從血液或唾液樣本中讀取 ΔFosB 專有的染色質狀態——如第 4 節所述的 HDAC1/BRG1 重塑。這種重塑發生在腹側被蓋迴旋中的神經元，而這些神經元在活人體中無法進行測試。

今天的全基因組甲基化分析 (WGBS) 結果可以提供真實、有趣的基因組範圍內的甲基化數據；但目前還無法將其轉化為... 無論原始數據有多好，都需要進行個人化的 ΔFosB 清除評估。

WGBS [illegible] [illegible]
[illegible] ΔFosB [illegible] [illegible]

8. [illegible]

[illegible/[illegible]][illegible]

[illegible]

- [illegible] 2 [illegible] ΔFosB [illegible]DAT [illegible]μ-[illegible]GABA-A [illegible] ΔFosB [illegible] ΔFosB [illegible]
- [illegible] [illegible] ΔFosB [illegible] [illegible] [illegible] 4 [illegible]
- [illegible] ΔFosB [illegible]

[illegible]—[illegible]Recovery Kernel[illegible] 3 [illegible]

[illegible] amphetamine[illegible]G [illegible]

“[illegible]”[illegible]“cat”[illegible] GHB/GBL[illegible] MDMA [illegible]

[illegible]	ΔFosB [illegible] ([illegible])[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]DAT/NET [illegible]
Mephedrone / [illegible] ("cat")	[illegible]	[illegible]
GHB / GBL	[illegible]	[illegible] ΔFosB [illegible]

[illegible] ΔFosB [illegible] [illegible]

- [illegible] ([illegible]) — [illegible]

[illegible] [illegible] **ΔFosB** [illegible] [illegible]**Pitchers** [illegible]**2010**[illegible] **ΔFosB** [illegible] **ΔFosB** [illegible]——[illegible] [illegible]

- [illegible] [illegible]——[illegible] 12 [illegible] [illegible]

GBH/GBL [illegible] ΔFosB [illegible] GABA [illegible] GHB/GBL[illegible]

[illegible] GHB/GBL [illegible] ΔFosB [illegible]

10. 藥物暫停、"重置"，以及為什麼復發會更快發生。

這部分是這份指南中最實用的一部分，因為它解釋了幾乎所有正在康復的人都經歷過，但很少有人被告知的事情：一個刻意的暫停——所謂的「耐受性暫停」、「戒酒一個月」，或者一次嘗試「重置」——然後又重新開始使用，而且成癮的情況幾乎立即就恢復到之前的狀態。不是像第一次那樣，在幾週內慢慢恢復。而是迅速恢復，彷彿沒有經過任何時間。

【可能】（基於第四節所建立的染色質機制，應用於戒毒復發的研究——這是一個在動物復發研究中被廣泛使用的實驗範式）。

以下是原因，用簡單的說法：休息確實允許 ΔFosB 蛋白本身降解——這部分重置是真實的，而且是第 3 節時間表所描述的部分。但第 4 節描述了蛋白質在消失時留下的東西：在特定基因上重塑的染色質（通過 HDAC1 抑制 c-fos，通過 BRG1 激活 CDK5/GluA2/ARC），以及在參與獎勵迴路的的神經元上，實際增加的樹突棘密度。這些變化並不會與蛋白質的降解同步恢復。單純因為 ΔFosB 蛋白質消失，迴路並不會完全恢復到戒毒前的結構。它已經自行啟動 — 這是一個處於暫時靜止狀態的已準備好的電路。

當藥物使用再次開始時，它並不像第一次使用時那樣，在一個新的神經迴路上誘導 ΔFosB。而是會在一個已經存在樹突密度、受體表達和染色質可及性的神經迴路上再次誘導 ΔFosB，這些都是之前就已經建立好的，而且從未完全分解的結構。在一個已經被激活的神經迴路上重建一個穩定的、累積的 ΔFosB 儲備，可能需要的重複暴露次數遠比第一次建立時少，因為大部分的下游結構性工作已經完成。這與動物復發研究中的經典藥物誘導復發模型相符，其中... 單次重新接觸，即使在戒斷後，也能比最初形成成癮行為的速度更快地恢復藥物尋求行為。這為人們常說的「我只是立刻又回到了原來的狀態，而且程度完全一樣，我無法解釋為什麼會這麼快就復發」提供了最合理的生物學解釋。

實際影響並非說休息毫無價值——減少暴露時間仍然重要，而且任何總累積的 **ΔFosB** 的減少都是真實的、身體上的改善。影響是，休息不應該被計劃或視為重置為零。該迴路記得的東西遠比蛋白質多，在休息後重新使用，在生物學上更像是從故事的中間開始，而不是從頭開始。

11. 細胞衰老和神經炎症。

【新興領域】（動物模型；這是一個較新且不如第 **1–4** 節那樣成熟的領域）

ΔFosB 的作用不僅限於成癮相關的腦部迴路，還涉及細胞老化和壓力生物學。作為 AP-1 轉錄因子複合體的一部分（主要與 JunD 結合），它參與與細胞衰老相關的途徑——這是一種細胞停止分裂並呈現出獨特、通常具有炎症功能的狀態。

- 在已經停止分裂的神經元中，慢性壓力或興奮毒性可能會使細胞進入一種相關狀態，稱為壓力誘導的過早衰老 (SIPS)。持續的 ΔFosB 活性，與一個相關因子 (EGR3) 共同作用，與 DNA 損傷反應基因 (GADD45B/G) 和 p21 (CDKN1A) 的升高表達有關，在這種情況下，這可能會損害突觸可塑性，並減少海馬體神經發生。
- 在非神經細胞（例如：星狀細胞和微膠細胞）中，持續的 AP-1 活性與衰老相關分泌表型 (SASP) 有關：衰老的神經膠細胞會分泌炎症信號分子，這些分子可以將低程度的腦部炎症傳播到周圍細胞。慢性壓力荷爾蒙的升高（例如：皮質醇釋放因子、糖皮質激素）很可能進一步加劇這種循環。
- 這種關係並非普遍有害，而是取決於情境和腦部區域。在下丘腦，ΔFosB 的表達與衰老動物模型的保護性代謝效應相關（改善葡萄糖耐受性，減少與年齡相關的體重增加）。在一些癲癇和阿爾茨海默病模型研究中，海馬體中 ΔFosB 的積累似乎可以限制興奮毒性細胞的損傷，即使它會損害某些記憶功能——這是一種真正的權衡，而不是簡單的負面影響。

此部分僅供參考，因為它是與同一分子相關的最新研究領域，但它不會改變上述的康復時間段。與第 1 節和第 4 節中關於成癮機制的研究相比，這是一個較新且較不成熟的研究領域。

12. 真正有幫助的方法——這些方法有相關研究支持。

- 持續戒斷—這是最重要的因素，也是唯一能阻止累積量以比其降解速度更快增加的因素。

【已建立】自願運動也能在伏胺體區域誘導 **ΔFosB** 的產生，但其途徑與濫用藥物不同，在動物模型中，這種途徑與韌性以及減少藥物尋求行為有關，而不是與不良適應的途徑有關。同樣的蛋白質，以不同的方式誘導，可以對抗成癮，而不是助長成癮。

- 睡眠 — 蛋白酶體清除過程在很大程度上取決於充足的睡眠；長期睡眠不足可能會阻礙恢復過程（但尚未得到證實）。
- 壓力減輕 — 慢性壓力會獨立地通過 HPA 軸導致 ΔFosB 的累積，並疊加在由物質引起的累積之上。
- 時間，現實情況可能不如想像中美好——第三部分和第四部分的結構性持久階段，需要數周到數月，而不是幾天。期望兩週就能解決所有問題，這可能會在之後因生物學原因而再次出現渴望時，引發可避免的復發。根據第十部分，在那時重新使用藥物，會啟動的是已經被激活的神經迴路，而不是從零開始。

□□

ΔFosB □□□□